腎と性ホルモンの關聯

第3編 障碍腎に對する男性ホルモンの影響

北海道大學醫學部皮膚科泌尿器科教室
(主任 岩下健三教授)

小 野 基

THE RELATIONSHIP BETWEEN KIDNEYS AND SEX HORMONES III. THE EFFECT OF THE MALE SEX HORMONE ON THE DAMAGED KIDNEY

Motoi Ono

From the Dermato-Urological Department, Medical Faculty, Hokkaido University, Sapporo.

(Director: Prof. K. Iwashita)

III. Effect of the male sex hormone on the damaged kidney.

To damage the kidney of the rats, 0.3% sublimat solution was injected, or unilateral ureter was ligatured. And then testosterone acetate was given during a period of 2 weeks to these rats.

(1) Experiments indicate that renal degeneration caused by sublimat may be protected by testosterone acetate administration.

(2) Renal atrophy and degeneration usually develop subsequent to hydronephrosis caused by unilateral ligature of the ureter may be inhibited and delayed by testosterone acetate administration.

(本論文の要旨は昭和23年第36回日本泌尿器科學會總會で発表した。)

I. 緒 言

曩に余は第1篇及び第2篇に於て、男性ホルモン及び女性ホルモンの正常腎に對する影響に就いて述べた。即ち男性ホルモンには腎肥大作用が認められ、卵胞ホルモンでは反對に腎の退行變性が見られ、黃體ホルモンには同じ女性ホルモンであり乍ら、極めて輕微ではあるが却つて男性ホルモンに近い作用を認めたのである。

腎の退行變性を起す卵胞ホルモンの場合は兎に角、男性ホルモン及び黃體ホルモンの腎肥大作用は、腎機能に對して如何なる意味を持つか、或は又斯る作用の臨床への應用の可能性と言つた事が當然問題になつて来る。

余は斯る問題を解決する一方法として、化學的或は機械的障碍を與えたラツテの腎に對し合成男

性ホルモン(アモリジン)が如何なる影響を及ぼすかを實驗して興味ある知見を得たので茲に記載したいと思う。

II. 文獻概要

男性ホルモンの障碍腎に對する治療的乃至は豫防的な效果に關してはその報告が極めて少い。

Korenchevsky (1940) 及び Selye (1940) が共に卵胞ホルモンの投與によつて惹起された腎の退行變性が testosterone の注射によつて阻止される事を報告し、Mock(1940)は testosterone の注射によつて偏腎摘出後の他側腎の代償性肥大が著しく促進される事を報告して居る。更に Selye (1940) はマウスを大量の testosterone で6日間に亘つて豫備操作すると、昇汞の致死量に耐え得る事報告し、次で Selye, Friedman(1941) は偏側

の尿管を結紮せるマウスに *testosterone* の大量を 20 日間に亙つて注射し、その水腎症及び腎實質壓迫性萎縮を豫防又は遅延せしめた事を報告して居る。

本邦に於ては男性ホルモンの障碍腎に對する影響に關する報告は未だ見られない。

III. 實驗方法

1) 實驗動物：前篇と同様教室で飼育せるウイスター系成熟アルビノラツテを用いた。

2) 腎の障碍方法：化學的或は機械的方法で腎に障碍を與えた。

a) 化學的方法としては、細尿管系毒の代表的なもので、且つ絨毛體をも輕度に侵害する昇汞を用いた。即ち局方の昇汞を蒸溜水で 0.3% の溶液として、先づ豫備實驗を行つて、ラツテの腎に充分な障碍を與えしかもその動物がその後の實驗操作に耐え得る投與量を決定し、然る後この量によつて本實驗を行つた。

b) 機械的方法としては左側尿管を腎門部で結紮し、腎水腫を形成せしめ、之に伴う腎實質の壓迫萎縮を起さしめた。

3) 男性ホルモン劑：アモリジン注射液(武田)を用いた。言う迄もなく *testosterone acetate* の製劑で 0.5cc の精製胡麻油中に 0.15mg を含有して居る。

4) 實驗の順序：動物を 2 群に分けその 1 群に對しては、先づ昇汞液を注射し、或は偏側尿管を結紮し、その直後アモリジンを試獸の體重 100 g 毎に 0.5cc (0.15mg)、1 日 1 回 2 週間皮下に注射した、他の 1 群は對照として同様の操作を行つた上コレステリン溶液を同時同量注射した。

5) 體重測定、腎の肉眼的並びに組織學的検査法：前篇に同じ。

IV. 實驗成績

[1] 合成男性ホルモン(アモリジン)の昇汞腎に對する影響

a) 豫備實驗

成熟ラツテの雌雄各 5 頭を雌雄各 1 頭宛の 5 群に分ち、0.3% 昇汞溶液を體重 100 g 毎に第 1 群には 1.0cc、第 2、第 3、第 4 群には夫々 0.5cc、

0.3cc 及び 0.1cc、第 5 群には上記 4 群の對照として生理食鹽水を同様に肩胛部皮下に 1 回注射し、その直後より精製胡麻油を體重 100 g 毎に 0.5cc を 5 日間連日腹部皮下に注射した。第 1 群では中毒の爲 2 頭共に 12 時間以内に死亡、第 2 群は雌は 4 日目に死亡、雄は食慾なく、漸次衰弱を加えたが第 3 群、第 4 群及び對照群では 5 日目に至る迄元氣であつたが、昇汞液の腎に對する影響を觀察する爲に屠殺し、腎を組織學的に検査した。昇汞液 1.0cc 群では細尿管は全體に亙つて退行變性が著しく、上皮細胞は崩壊脱落し、又擴張した管腔内には種々な圓柱を認めた。更に進んで壞死を起した部分も認められる。

次に絨毛體もその大部分は萎縮し *Bowmann* 囊のみ稍々擴張し、全體としてみると絨毛體の多少不同が著明に認められる。0.5cc 群では 1.0cc 群より稍々輕度ではあるが、細尿管上皮の崩壊脱落、部分的な壞死、圓柱、絨毛體の大小不同等の像が認められた。次に 0.3cc、及び 0.1cc の 2 群でも用量に比例して尿管の退行變性、絨毛體の變化等が量的には漸次輕度になつてゐるが、質的には 1.0cc 0.5cc 群と殆ど同様な變化を示していた。之を要するに 0.1cc 群に於てもかなりはつきりと腎の退行變性の像を認め得たのである。斯る豫備實驗から試獸の體重 100 g 毎に 0.3% 昇汞液 0.3cc 或は 0.1cc 1 回注射に依つてラツテの腎は充分な障碍を受けるが、一般狀態はかなり良好に維持され、その後の實驗操作に耐え得る事を明かにし得た。

b) 本實驗

成熟ラツテの雌雄 8 頭宛計 16 頭を 8 頭宛の 2 群に分ち 1 群には 0.3% 昇汞液を體重 100 g 毎に 0.3cc、他の 1 群には 0.1cc を肩胛部皮下に注射した。その直後兩群の半数宛にアモリジンを體重 100 g 毎に 0.5cc (0.15mg) を 1 日 1 回 2 週間に亙つて連日腹部皮下に注射し、他方兩群の残り半数宛には對照としてコレステリン溶液を全く同様に注射した。かくて最終注射の翌日屠殺し、腎の重さ、大いさ、組織學的所見、注射前後に於ける體重増減等を各群に就いて比較した。更に昇汞液注射の前日より最終注射の翌日迄尿を小試験管にとり、尿

第1表 合成男性ホルモン（アモリゲン）の昇汞腎に對する影響

操作體重 毎100g	番號	性別	體 重 (g)		腎重量 (mg)		腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
			前	後	右	左	右	左	右	左	右	左
昇 汞 液 0.3cc	アジ モン リ (0.15 mg)	1 ♂	175.0	175.0	920.0	955.0	18.5	18.5	11.5	11.5	9.0	9.5
		2 ♂	170.0	170.0	833.0	832.0	18.0	19.0	12.0	11.5	8.0	8.0
		3 ♀	170.0	175.0	785.0	820.0	17.5	17.5	11.5	12.0	9.0	8.0
		4 ♀	185.0	195.0	1035.0	1120.0	20.5	20.0	11.5	12.0	9.0	9.5
	對照 (コレ ステリ ン0.15 mg)	平 均	175.0	178.7	912.4		18.6		11.6		8.6	
		9 ♂	200.0	195.0	920.0	910.0	18.0	19.5	12.0	12.0	11.0	11.0
		10 ♂	180.0	180.0	910.0	915.0	19.0	20.0	12.0	11.5	9.5	9.5
		11 ♀	150.0	140.0	610.0	625.0	16.5	16.5	11.5	12.0	6.5	7.0
		12 ♀	200.0	205.0	875.0	925.0	19.5	19.5	12.0	12.5	6.5	8.5
		平 均	182.5	180.0	836.7		18.6		11.9		8.6	
	アモリ ゲン (0.15 mg)	5 ♂	175.0	195.0	890.0	960.0	19.5	20.5	12.5	12.0	8.0	8.5
		6 ♂	170.0	165.0	885.0	860.0	18.0	19.0	11.5	11.0	9.0	8.0
		7 ♀	180.0	205.0	990.0	975.0	19.5	20.0	12.5	12.0	9.0	8.0
		8 ♀	175.0	180.0	880.0	845.0	18.0	19.5	11.5	10.0	9.0	9.0
昇 汞 液 0.1cc	對照 (コレ ステリ ン0.15 mg)	平 均	175.0	186.2	910.6		19.2		11.6		8.5	
		13 ♂	160.0	150.0	615.0	660.0	16.5	17.5	10.0	10.5	7.0	7.5
		14 ♂	200.0	195.0	885.0	845.0	18.5	19.5	10.5	10.5	9.0	9.0
		15 ♀	160.0	150.0	690.0	660.0	16.5	16.5	11.5	11.5	6.0	6.0
	アモリ ゲン (0.15 mg)	16 ♀	200.0	190.0	975.0	860.0	18.0	19.5	11.5	11.5	9.0	8.0
		平 均	180.0	171.1	773.7		17.7		10.4		7.6	

第2表 合成男性ホルモンの昇汞で障碍された腎に對する影響

操 作	番 號	性 別	尿 中 蛋 白 (ズルフオサリチル酸法)															
			16/II	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	1/III	2
Sub 0.3cc Am 0.15mg	1	♂	—	—	+	+	++	+	+	+	±	+	+	±	±	±	±	±
	2	♂	—	—	±	+	+	+	+	+	+	±	±	±	+	±	±	±
	3	♀	±	—	+	+	+	++	++	+	+	±	±	±	±	±	±	±
	4	♀	—	—	+	+	+	+	+	+	±	+	±	±	±	±	±	±
Sub 0.3cc Ch 0.15mg	9	♂	—	—	+	+	+	+	+	++	—	±	±	+	±	±	±	+
	10	♂	±	—	+	+	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	11	♀	±	±	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	±	+
	12	♀	—	—	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±
Sub 0.1cc Am 0.15mg	5	♂	—	±	+	+	+	+	±	±	±	±	±	—	±	±	±	±
	6	♂	±	—	+	±	±	+	±	±	±	±	—	±	—	—	—	—
	7	♀	±	—	+	+	±	+	+	±	±	+	±	±	±	±	±	±
	8	♀	—	—	+	+	+	+	+	±	±	+	±	±	±	±	±	±
Sub 0.1cc Ch 0.15mg	13	♂	±	—	+	+	++	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	—
	14	♂	±	±	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±
	15	♀	—	—	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
	16	♀	—	—	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+

第3表 合成男性ホルモン（アモリチン）の昇汞腎に對する影響

腎 所 見			昇 汞 液 0.3cc								昇 汞 液 0.1cc							
			アモリジン				對 照				アモリジン				對 照			
			1 ♂	2 ♂	3 ♀	4 ♀	9 ♂	10 ♂	11 ♀	12 ♀	5 ♂	6 ♂	7 ♀	8 ♀	13 ♂	14 ♂	15 ♀	16 ♀
			萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮	萎 縮
曲細尿管上皮			++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
萎 縮 體 萎 縮			++	+	++	+	++	++	++	++	+	+	+	+	++	++	++	++
細尿管内硝子様圓鑄			—	—	—	—	++	++	++	++	—	+	—	—	—	+	+	+
髓質細尿管變性擴張			—	±	—	+	++	++	++	++	±	—	±	±	++	++	++	++
曲細尿管上皮肥大			+	++	++	++	—	—	—	—	++	++	++	++	—	—	—	—
充 血			+	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+	++	+	+	+	++
細 胞 浸 潤			—	++	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—

第4表 合成男性ホルモン（アモリゲン）の尿管結紮腎に對する影響

操 作 體 重 毎 100 g	番 號	性 別	體 重 (g)		腎重量 (mg)		腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
			前	後	右	左	右	左	右	左	右	左
ア モ リ ヂ ン (0.15mg)	1	♀	165.0	165.0	980.0	1140.0	17.5	19.0	11.0	12.5	8.5	9.0
	2	♀	165.0	185.0	950.0	1520.0	19.5	21.0	12.0	14.0	8.5	12.0
	3	♀	150.0	170.0	860.0	1350.0	18.5	19.5	11.5	13.5	8.5	12.0
	4	♀	175.0	180.0	920.0	1420.0	19.5	20.5	12.0	13.5	8.5	12.5
	5	♀	160.0	170.0	930.0	1320.0	18.0	20.0	11.5	12.5	8.5	11.5
	6	♀	165.0	170.0	890.0	1410.0	17.5	21.0	10.5	13.0	7.5	10.5
	平 均		163.3	173.0	921.6	1356.6	18.4	20.1	11.4	13.1	8.4	11.2
對 照 (コレス テ リン0.15 mg)	7	♀	160.0	165.0	890.0	1560.0	18.0	21.5	11.5	13.5	8.0	11.0
	8	♀	165.0	170.0	860.0	1410.0	17.5	19.5	11.5	13.5	8.0	12.5
	9	♀	150.0	165.0	880.0	1520.0	17.5	21.0	10.5	14.5	7.5	13.0
	10	♀	170.0	170.0	880.0	1480.0	18.5	20.5	11.5	13.5	8.5	12.5
	11	♀	160.0	165.0	730.0	1360.0	18.5	19.5	10.5	13.0	7.0	12.0
	12	♀	165.0	170.0	890.0	1530.0	18.0	21.5	11.5	14.0	7.5	13.5
	平 均		161.0	167.5	855.0	1476.6	18.0	20.5	11.0	13.6	7.7	12.4

第5表 合成男性ホルモン（アモリゲン）の尿管結紮腎に對する影響

腎 所 見		ア モ リ ジ ン						對 照					
		1 ♀	2 ♀	3 ♀	4 ♀	5 ♀	6 ♀	7 ♀	8 ♀	9 ♀	10 ♀	11 ♀	12 ♀
曲細尿管上皮	萎 縮	++	++	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	崩 壊 脱 落	+	+	+	++	+	+	+++	++	++	+++	++	+++
髓質細尿管萎縮崩壊脱落		+	++	+	+	+	+	+++	++	++	++	++	++
絲 毬 體 萎 縮 消 失		+	+	+	+	+	+	++	++	++	+	+	++
Bowmann 囊纖維性肥厚		+	++	++	+	+	+	+	+	+	++	++	+
間 質 結 合 織 増 殖		++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++	++
充 血		+++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	++	+++
細 胞 浸 潤		++	++	+	+	+	+	+	+	++	++	++	++

中の蛋白を定性した。

その結果は第1表の如し。

1) 體重：對照では減じているがアモリジン注射群では稍々増加している。

2) 腎の重さ、大いさ：對照よりはかなり増大している。肉眼的にも對照では腎の色が淡く表面が平滑でないがアモリジン注射群では大體正常腎に近い状態にある。

3) 尿中蛋白(第2表)：昇汞液注射により尿中に蛋白が現れるが、これは對照との間に明かな相異は認め難いがアモリジン注射群では稍々軽度であり、且つ痕跡程度になるのが時間的に多少早いと思われた。

4) 組織學的所見：(第3表、第1、第2圖)

對照では先づ皮質に於ては(第1圖)曲細尿管上皮は萎縮し、管腔は擴張し、管腔内えの上皮細胞の崩壊脱落も又甚だしい。絲毬體の變化は細尿管の變化に較べると概して軽度ではあるが Bowmann

囊は擴張しているが、細胞は萎縮して居る。他方餘り變化を受けていない絲毬體が混存する爲全體としてみると大小不同が認められる。更に髓質に於ても(第2圖)細尿管上皮の萎縮が著しく、管腔も擴張している。細尿管全體を通じて處々に硝子様圓柱が認められる。しかし上記の變化は昇汞液0.1cc群より0.3cc群により著明で且つ兩群共に雌雄の間には餘り相異がなかつた。

以上に對してアモリジン注射群では、先づ皮質に於ては(第1圖)曲細尿管上皮の萎縮は全く見られず、管腔の擴張、上皮の崩壊脱落は認められるが對照よりはかなり軽度である。次に髓質に於ては(第2圖)細尿管上皮の萎縮、管腔擴張は見られるが對照よりはかなり軽度である。

即ち昇汞に依る腎の變化がかなり軽度になつてゐる。そして當然ではあるが、昇汞量の少いものゝ方に斯様な影響はより顯著で、雌雄間の相異は少く、強いて言えば雄に稍々著しかつた。

第1圖 合成男性ホルモン(アモリジン)
の昇汞腎に對する影響
腎皮質 0.3%昇汞液 0.3cc

- アモリジン
Pro. 0.100 g 0.15mg No. 2 ♂ 170 g
- 1) 細尿管上皮
 - a) 萎縮擴張輕度
 - b) 崩壊脱落輕度
 - 2) 絲球體萎縮輕度
- 對 照
- コレステリン 0.15mg No. 10 ♀ 180 g
- 1) 細尿管上皮
 - a) 萎縮擴張高度
 - b) 崩壊脱落高度
 - 2) 細尿管内硝子様圓柱
 - 3) 絲球體萎縮中等度

〔II〕 合成男性ホルモン(アモリジン)の尿管結紮腎に對する影響

成熟雌ラツテ12頭の左尿管を結紮し、6頭宛の2群に分け1群には手術の1時間後アモリジンを試獸の體重100 g 毎と0.5cc (0.15mg) を1日1回2週間に亘つて連日皮下注射し、他の1群には對照としてコレステリンの精製胡麻油溶液を全く同様に注射した。

斯くて最終注射の翌日屠殺し、尿管を結紮した左腎の重さ、大いさ更に組織學的所見、又操作前後に於ける體重の増減を兩群について比較した。

- 1) 體重：兩群共に輕度の増加を見たがアモリジン注射群に稍々著しい。
- 2) 腎の重さ、大いさ：對照群の方が大きく且つ稍々重くなっている。

第2圖 合成男性ホルモン(アモリジン)
の昇汞腎に對する影響
腎髓質 0.3%昇汞液 0.3cc

- アモリジン
Pro. 100 g 0.15mg No. 2 ♂ 170 g
- 細尿管變性擴張輕度
對 照
- コレステリン 0.15mg No. 10 ♂ 180 g
- 1) 細尿管變性擴張高度
 - 2) 細尿管内硝子様圓柱

3) 腎の肉眼的所見：對照群では表面が波状を呈し黄褐色に變色していたが、アモリジン注射群では表面は平滑で色も部分的には黄褐色に變じているが大部分は正常に近い色を呈している。剖面を見ると、對照では腎盂が著明に擴張し中には濁濁し或は膿様の尿の溜溜が認められ腎實質は非常に薄くなっているがアモリジン注射群では斯る變化が著しく輕度であつた。

4) 組織學的所見：(第5表、第3、第4圖)

對照では先づ皮質に於ける(第3圖)曲細尿管上皮は萎縮し、又上皮細胞の崩壊脱落が著明である。絲球體もかなり萎縮し一部のものは殆ど消失して居る。又髓質に於ても(第4圖)細尿管上皮が萎縮し、且つ細胞の崩壊脱落が著明である。更に皮質髓質を通じて間質結締組織の増殖が著しく一部は全く纖維化している。

要するに著明な水腎症の像を示し、腎實質は壓迫性に萎縮し、更に一部には充血、細胞浸潤等の炎症々狀が加つている。

之に對しアモリジン注射群では、先づ皮質に於ては曲細尿管上皮の萎縮、細胞崩壊脱落は認めら

第3圖 合成男性ホルモン(アモリジン)
の尿管結紮腎に対する影響 腎皮質

アモリジン

Pro. 100g 0.15mg No. 1 ♀ 165g

- 1) 細尿管上皮
 - a) 萎縮軽度
 - b) 崩壊脱落軽度
 - 2) 糸球體萎縮軽度
 - 3) Bowmann 囊纖維性肥厚軽度
- 対 照

コレステリン 0.15mg

- 1) 細尿管上皮
 - a) 萎縮高度
 - b) 崩壊脱落高度
- 2) 糸球體萎縮消失中等度
- 3) Bowmann 囊纖維性肥厚中等度

れるが著しく軽度で又糸球體の消失は見られない。

次に髓質に於ては細尿管上皮の萎縮，崩壊脱落は対照より著しくより軽度である。

又皮質，髓質を通じての結締組織の増殖も対照に比するとかなり軽度である。然し充血，細胞浸潤は対照と略々同程度に認められる。

V. 總 括

1) 合成男性ホルモン(アモリジン)の昇汞腎に対する影響

成熟ラツテに0.3%昇汞液を體重100gにつき0.3或は0.1cc 1回皮下注射し，引続き直ちに1群にはアモリジンを，他群には対照としてコレステリンを夫々體重100g毎に0.5cc 1日1回14日皮下注射した。

第4圖 合成男性ホルモン(アモリジン)
の尿管結紮腎に対する影響 腎髓質

アモリジン

Pro. 100g 0.15mg

髓質細尿管萎縮崩壊脱落軽度

対 照

コレステリン 0.15mg

髓質細尿管萎縮崩壊脱落高度

対照群では體重は稍々減じ，腎は色が淡く，表面不平滑で處々に白斑が見られ，組織學的には細尿管上皮の萎縮崩壊脱落，髓質細尿管の上皮萎縮管腔の擴張がかなり著しく且つ細尿管全體を通じ處々に硝子様圓柱が見られ，更に糸球體が萎縮し大小不同を呈していた。

尿蛋白が昇汞液注射翌日から陽性となり10日目位迄痕跡陽性を示した。

以上の變化は昇汞液0.3cc群の方にかなりより著明にして，兩群とも雌雄間には殆ど相違が見出されなかつた。

アモリジン注射群では體重は却つて増し，腎の重さ，大きさも対照よりかなり増大し，色は略々正常で表面平滑，組織學的には曲細尿管上皮の萎縮は全く認められず，却つて肥大し，且つその崩壊脱落も，又髓質細尿管の上皮萎縮，管腔の擴張も總て対照よりかなり軽く，細尿管内に硝子様圓柱も殆ど見られず，更に糸球體の萎縮も対照より著しく軽度であつた。

尿蛋白の消長は対照と大差がなかつたが，陽性度が稍々軽く且つ多少早目に痕跡陽性に復した。

如上アモリジンの影響は勿論昇汞量の少いものゝ方により著しい傾向が見られた。

2) 合成男性ホルモン(アモリジン)の尿管結紮腎に對する影響

成熟ラツテの左尿管を觀血的に露出結紮し、約1時間後に1群にはアモリジン、他群には對照としてコレステリンを昇汞腎の場合と全く同様に注射した。

對照群では體重が稍々増加し、尿管結紮腎の重さ、大きさはかなり増大し、表面は黄褐色に變じ著明な波狀を呈し、剖面を入れると腎盂は著しく擴張し腎實質が著明に壓迫萎縮に陥つていた。

組織學的にみると曲細尿管上皮髓質細尿管上皮の萎縮、崩壊脱落が著しく、絲毬體もかなり萎縮し殆ど消失し、腎全體を通じ間質結締組織増殖がかなり著しかった。

アモリジン群では體重は同じく増加しているが對照より稍々著明で、尿管結紮腎の重さ、大きさも増大しているが、對照に比べるとかなりより軽く且つより小さく、又表面は部分的には黄褐色を呈していたが大體平滑で正常に近かつた。更に腎盂擴張は對照よりかなり軽く従つて腎實質の壓迫萎縮も對照よりかなり軽度であつた。

組織學的にみると曲細尿管上皮、髓質細尿管上皮の萎縮、崩壊脱落は對照より遙かにより軽く、又絲毬體の萎縮もかなりより軽度であつて腎全體に亘れる間質結締組織増殖も對照よりかなり輕かつた。

VI. 考 按

アモリジン(testosterone acetate)はラツテの正常腎に對し、著明な肥大影響を與えるだけでなく、化學的或は機械的に障碍された腎に對しても有利な影響を與えその障碍を或程度抑制乃至遲延せしめる事を實驗的に知り得た。以下その作用機序及び臨床的應用の可能性等に關して聊か考按してみたいと思う。

1) 男性ホルモンの對腎作用機轉

正常腎に對する男性ホルモンの作用機轉に關しては既に第1篇で述べた如く、その對腎肥大影響は該ホルモンの單なる全身的作用の現れでない事

は、肝臓脾臓等他の實質性臓器に對するのとは稍々趣を異にして、腎に特に著明に現れた事によつても明かである。即ち男性ホルモンは腎に或程度特殊選擇的に作用して、その肥大を促すと考えられるのである。然らばかゝる對腎影響は、男性ホルモンの直接作用に依つて曲細尿管若しくは絲毬體の肥大が起るのであるのか、或は該ホルモンの大量投與による代謝の亢進の爲に起る腎の代償性肥大であるかと言う疑問が當然起つて来る。この様な疑問は單なる正常腎に對する該ホルモンの作用のみでは解決し得ない。此處に於てこの間の問題を解決する爲に、又併せて該ホルモンの臨床應用の可能性を検する爲に腎を化學的或は機械的に障碍し、かゝる障碍腎に對する男性ホルモンの影響を實驗したのである。

先づ化學的障碍腎即ち昇汞腎に對する該ホルモンの豫防的乃至治療的な效果の作用機轉を考えてみる。昇汞は言う迄もなく、腎臓毒として古くから知られて居りしかも細尿管系毒と言われている。Klemperer(1889)によれば、腎から昇汞が排泄される際、その直接作用によつて細尿管系に著明な退行變性或は壊死を來すとされて居る。更に小杉、柿田氏によれば、その際特殊體をも侵害すると言われて居る。即ち男性ホルモンが肥大的に作用するのと同じ場所に對して昇汞の障碍作用が起る事になる。換言すれば昇汞は男性ホルモンが腎に對して作用するのと同じ場所に全く正反對の作用を有する事になる。斯る點よりみれば余の今回の實驗で示される如く男性ホルモンが昇汞の腎障碍作用に拮抗して、その障碍を或程度抑制乃至遲延せしめるのは當然の事と思われる。然して斯る昇汞腎に對する豫防的或は抑制的效果から考えると、男性ホルモンの對腎作用機轉は、該ホルモンの大量投與による代謝亢進の爲の代償性肥大であると考えよりは寧ろ該ホルモンが直接腎に肥大的に作用して昇汞の直接的な對腎障碍作用に拮抗したと考える方がより妥當であると思う。

次に尿管結紮腎に對する該ホルモンの豫防的乃至抑制的效果の作用機轉を考えてみる。

尿管結紮に依る腎障碍に關しては Lindeman

(1893), Ponfic (1010), 柳下氏 (1918) 等の研究を俟つ迄もなく、腎の障碍は結紮部より上部の尿路に尿の滯溜による機械的壓迫が加えられ、更に之に血流障碍が加つて起るものである。然して今回の余の實驗によると男性ホルモンは斯る腎障碍を抑制遅延せしめた。この場合にも男性ホルモンの投與による代謝充進に依る腎の代償性肥大によるものとは考えられず、男性ホルモンが直接細尿管及び糸球體に肥大的に作用し、尿管結紮によつて發生する水腎症、更に引續いて起る機械的壓迫に拮抗し、腎實質の壓迫性萎縮を抑制したと考えざるを得ない。

之を要するに男性ホルモンは腎に對して、あたかも下垂體前葉ホルモンが性腺、甲状腺等に直接作用してその肥大を促し、機能を充進せしめる如く、直接に作用してその肥大を促し機能を高め化學的或は機械的な腎障碍作用にも拮抗的に作用すると考えられるのである。斯る見地からすれば、Selye (1941) の *renotrophic action* なる概念は當を得たものであつて、余も斯る見解に賛意を表するものである。

2) 男性ホルモンの對腎肥大作用の意義

男性ホルモンは正常腎に對しては前述の如くその肥大を促す。一體男性は女性に比して運動も活潑であり肉體的勞働の量も多い。従つてその物質代謝も多く、腎の機能もより大でなければならぬので、男性に多量に分泌される男性ホルモンに斯る腎刺激作用が強い事も自然の攝理であろう。

更に今回の實驗で明かにせられた如く昇汞腎の様な化學的腎障碍に抑制的な効果を有する事から同じ腎臟毒である硝酸ウラン、重クロム酸カリ等一連の藥物に依る中毒性腎炎の際のみならずネフローゼ、腎炎等の治療に用いられはしないかと言う事が當然考えられる。

又尿管結紮による腎實質の壓迫性萎縮を抑制遅延せしめた事から、尿路の通過障碍例えば尿管結石、前立腺肥大症等に於てその原因の除去と共に男性ホルモンの投與が何等から治療的效果を與える事も想像せられる。

然し乍ら第1篇で述べた如く、男性ホルモンの

對腎肥大作用は動物の種類、系統によつてかなり著しい差があつて、ラツテはマウスより感受性が低い事が認められている。(Selye 1941, Korenchevsky 1940). 然るに余の實驗によればラツテでも尙且つ如上の様な影響を受けるので、今後男性ホルモンの臨床上の新分野を拓く可能性を示唆するものと考えられる。然し男性ホルモンの對腎肥大作用を臨床上に應用するには同ホルモンの高單位を而も稍々長期に亘つて使用しなければならないので、その際當然他の内分泌臓器殊に性腺、下垂體等に對する影響を充分考慮して慎重なる態度をとらなければなるまいと思う。ともあれ余は今後今回得た動物實驗の成績を基にして、之が人體への實地應用方面に研究の歩を進めたいと思つてゐる。

VII. 結 論

余は第1篇に於て確認した男性ホルモンの對腎肥大影響を本篇では昇汞腎並びに尿管結紮水腫腎に就いて成熟ラツテを用い實驗し、次の成績を得た。昇汞液1回皮下注射後或は偏側尿管結紮1時間後から共に比較的大量の合成男性ホルモン劑を毎日1回14日間皮下注射し、コレステリン注射對照と比較した成績である。

A) 男性ホルモンは昇汞による腎障碍を著しく抑壓輕減し、

1) 腎の重さ、大きさの減少を抑制し略々正常外觀を保持せしめ、

2) 組織學的には、曲細尿管及び髓質細尿管上皮萎縮、崩壊脱落並びに管腔擴張を著しく輕減せしめ、曲細尿管上皮の萎縮の如きは全く認められず、却つて肥大し且つ細尿管内の硝子様圓瘻の發生も認められなかつた。

3) 尿蛋白の陽性度も稍々より軽く且つその陽性持続期間もより短かつた。

4) 如上影響は雌雄により大差は見出し得られなかつたが、雄に僅かにより著明であつた。

B) 男性ホルモンは尿管結紮による水腫腎の發生を著しく抑壓輕減し、

1) 腎の重さ、大きさの増大を抑制し、表面に波動を發生せしめず略々正常外觀を保持せしめ、

2) 剖面に於ける腎盂擴張腎實質の萎縮も著しくより軽度にして、

3) 組織學的には、曲細尿管及び髓質細尿管上皮の萎縮、崩壊脱落、絨毛體の萎縮、間質結締組織の増殖が何れも遙かにより輕かつた。

C) 以上並びに第1篇成績よりして余は臨床的に見られる種々なる障碍腎に對する男性ホルモン劑の實際的應用面につき卑見を述べた。

御指導、御鞭撻を賜り御校閲を添うした恩師岩下教授に謝意を表し、札幌醫大新保教授、和歌山醫大新井教授の御助言を謝す。

文 獻

1) Elbe: Virchows Arch., **182**, 445, 1905.

2) Kaufmann,: Virchows Arch., **117**, 227, 1889.

3) Korenchevsky, and Ross,: Brit. Med. J., **1**, 645, 1940.

4) Klemperer,: Virchows Arch., **118**, 445, 1889.

5) Mock,: Exp. Biol. Med., **45**, 216, 1940.

6) Ponfic: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. Allg. Pathol., **49**, 138, 1910.

7) Schlayer, u. Hedinger: Dtsch. Arch. Klin. Med., **90**, 1, 1907.

8) Schlayer, u. Takayasu,: Dtsch. Arch. Klin. Med., **101**, 333, 1911.

9) Selye,: J. Urol., **46**, 110, 1941.

10) Selye,: J. Pharm. a. Exper. Ther., **68**, 454, 1940.

11) Selye,: and Friedman: Endocrinology, **29**, 80, 1941.